



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 31/616, A61P 9/00, 9/10 // (A61K 31/616, 31:4365)		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/66130 (43) Date de publication internationale: 9 novembre 2000 (09.11.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/01086		(81) Etats désignés: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Date de dépôt international: 25 avril 2000 (25.04.00)			
(30) Données relatives à la priorité: 99/05497 30 avril 1999 (30.04.99) FR			
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).			
(72) Inventeurs; et			
(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): ABRAMOVICI, Bernard [FR/FR]; 56, rue du Luminaire, F-34990 Juvignac (FR), LHERITIER, Jean [FR/FR]; 46, rue Camille Claudel, F-34090 Montpellier (FR).		Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	
(74) Mandataire: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Sanofi-Synthélabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).			

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION IN UNIT FORM CONTAINING ACETYLSALICYLIC ACID AND CLOPIDOGREL HYDROGENOSULPHATE

(54) Titre: COMPOSITION PHARMACEUTIQUE SOUS FORME UNITAIRE CONTENANT DE L'ACIDE ACETYLSALICYLIQUE ET DE L'HYDROGENOSULFATE DE CLOPIDOGREL

(57) Abstract

The invention concerns a pharmaceutical composition containing in galenical unit form a combination of active principles with platelet antiaggregating activity consisting of acetylsalicylic acid and clopidogrel hydrogenosulphonate.

(57) Abrégé

La présente invention concerne une composition pharmaceutique se présentant sous une forme galénique unitaire contenant une association de principes actifs à activité antiagrégante plaquetttaire constituée d'acide acétylsalicylique et d'hydrogénosulfate de clopidogrel.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yugoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Composition pharmaceutique sous forme unitaire contenant de l'acide acétylsalicylique et de l'hydrogénosulfate de clopidogrel

La présente invention concerne une composition pharmaceutique se présentant sous une forme galénique unitaire contenant une association de principes actifs à activité antiagrégant plaquettaire constituée d'acide acétylsalicylique, aussi connu sous le nom de marque Aspirine, et d'hydrogénosulfate de clopidogrel.

La forme galénique unitaire est administrable par voie orale et est constituée de préférence par un comprimé, une gélule ou un sachet dose.

Dans les compositions selon l'invention l'acide acétylsalicylique est utilisée sous sa forme acide et l'hydrogénosulfate de clopidogrel peut être utilisé sous forme de l'un ou l'autre de ses polymorphes connus à ce jour et nommé Forme 1 (F1) ou Forme 2 (F2). L'hydrogénosulfate de clopidogrel Forme 1 est le sel décrit dans le brevet EP 281459 et l'hydrogénosulfate de clopidogrel Forme 2 est celui décrit dans la demande de brevet FR 98 07464.

L'intérêt thérapeutique de l'association de l'acide acétylsalicylique et de clopidogrel est entre autre décrit dans la demande de brevet WO 97/29753.

Des compositions pharmaceutiques y sont mentionnées sans jamais toutefois préciser que le sel pharmaceutiquement acceptable utilisé est l'hydrogénosulfate du clopidogrel.

Ce document indique toujours que la composition peut être utilisée par voie parentérale ou par voie orale et qu'il est possible d'administrer les principes actifs selon quatre modes d'administration, à savoir, tous deux par voie orale, tous deux par voie parentérale ou bien l'un par voie orale et l'autre par voie parentérale ou inversément.

Cependant, aucune composition pharmaceutique se présentant sous une forme galénique unique et appropriée à une administration concomitante de l'acide acétylsalicylique et de l'hydrogénosulfate de clopidogrel n'est décrite.

Etant donné qu'il a été bien déterminé que les doses de chacun des antiagrégants plaquettaires constitutifs de l'association peuvent être fixées au préalable et ne nécessitent pas d'ajustement en fonction des patients à traiter il s'est avéré utile et avantageux de disposer d'une forme médicamenteuse unique administrable par voie orale et contenant ces deux principes actifs.

Plusieurs études d'associations ont été réalisées avec l'acide acétylsalicylique et d'autres principes actifs, mais de nombreux inconvénients ont été mis en évidence lors de la réalisation des formes galéniques notamment des comprimés contenant de l'acide acétylsalicylique en association avec des sels de principe actif.

Ainsi, la publication parue dans International Journal of Pharmaceutics (Netherlands) 1984, 18, 287-298, démontre l'incompatibilité entre l'acide acétylsalicylique et d'autres principes actifs solides. La confirmation expérimentale de ces modèles a été

démontrée en utilisant l'acide acétylsalicylique et le maléate de mépyramine. L'addition de maléate de mépyramine à l'acide acétylsalicylique diminue son point de fusion, avec pour conséquence un effet sur la vitesse de décomposition de l'acide acétylsalicylique dans ce mélange. Il a donc été constaté qu'une diminution du point de

5 fusion conduit à la dégradation des principes actifs dans ce type d'association.

Tous ces inconvénients bien connus de l'homme du métier ne l'auraient en conséquence pas incité à réaliser une association entre l'acide acétylsalicylique et un sel de base comme l'hydrogénosulfate de clopidogrel dans un même comprimé ou une même gélule ou dans un même sachet.

10 De façon tout à fait inattendue et surprenante, il a été possible, selon l'invention, de réaliser une composition pharmaceutique se présentant sous une forme galénique unitaire contenant l'acide acétylsalicylique en association avec un autre principe actif constitué par un sel de base plus précisément l'hydrogénosulfate de clopidogrel en mettant en oeuvre différents procédés de fabrication et différentes techniques bien
15 connues de l'homme de l'art.

Ainsi, les comprimés selon l'invention peuvent être obtenus par différents procédés de fabrication comme par exemple :

- le procédé par compression directe dans lequel les principes actifs et les excipients sélectionnés sont mélangés. Le mélange obtenu est tamisé (calibré) sur une grille

20 d'ouverture de maille préalablement définie, afin d'homogénéiser les tailles de particules des constituants. Un nouveau mélange est effectué pour assurer une bonne homogénéité des principes actifs. Des excipients spécifiques (exemple: un agent d'écoulement) ainsi qu'un lubrifiant sont ajoutés et mélangés. Le mélange final obtenu est alors comprimé.

25 - le procédé avec granulation préalable dans lequel la granulation consiste à amalgamer et densifier les principes actifs et les excipients sélectionnés (constituants de phase interne), afin d'obtenir après calibrage sur une grille déterminée, un grain constitué de particules homogènes en teneur de principes actifs, apte à la compression, après ajout des excipients spécifiques (constituants de phase externe).

30 La granulation permet d'améliorer les caractéristiques rhéologiques du mélange à comprimer et les caractéristiques physiques des comprimés, en particulier dans le cas de dosages en principes actifs élevés. Lors de l'association de deux principes actifs dans un même comprimé, il est possible selon les cas d'incorporer l'un d'eux en phase externe.

35 Trois procédés avec granulation sont couramment employés : la granulation par voie humide, la granulation par voie sèche (compactage), et la granulation « hot melt ».

La granulation par voie sèche (compactage) consiste à faire en sorte que les principes actifs et les excipients sélectionnés soient mélangés, calibrés, puis mélangés à nouveau. Le mélange est forcé entre deux cylindres mobiles, de sens de rotation opposés, afin d'obtenir selon les forces exercées des plaquettes de résistances mécaniques déterminées. Ces plaquettes sont calibrées. Les excipients spécifiques sont ajoutés et le mélange final comprimé.

La granulation "hot melt" est un procédé de granulation qui peut être utilisé lorsqu'un principe actif se dégrade en présence d'eau. Les principes actifs et les excipients sélectionnés sont calibrés puis mélangés. Le mélange est porté sous agitation lente à une température légèrement supérieure à celle du point de fusion de l'excipient, mélangé sous agitation rapide, puis refroidi jusqu'à température ambiante. Le grain obtenu est calibré. Les excipients spécifiques sont ajoutés et le mélange final comprimé

Un exemple de procédé "hot melt" en granulateur à lit d'air fluidisé est décrit ci-après.
Les principes actifs et les excipients sélectionnés, excepté l'excipient fusible, sont calibrés puis transférés dans un granulateur à lit d'air fluidisé. L'ensemble est mélangé par fluidisation avec apport d'air chaud, jusqu'à une température du mélange légèrement inférieure à celle du point de fusion de l'excipient de granulation. L'excipient en fusion est alors pulvérisé sur le mélange fluidisé. La température de l'air de fluidisation est abaissée. Le grain obtenu est calibré. Les excipients spécifiques sont ajoutés et le mélange final comprimé.

Les gélules et les sachets doses sont préparés selon des techniques bien connues de l'homme de l'art.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont utilisées pour le traitement d'une pathologie induite par l'agrégation plaquettaire incluant l'angor stable ou instable, les troubles du système cardio-vasculaire et cérébrovasculaire comme les troubles thromboemboliques associés à l'athérosclérose et au diabète tels l'angine instable, l'attaque cérébrale, la resténose après angioplastie, l'endartérectomie ou pose de prothèses endovasculaires métalliques ou les troubles thromboemboliques associés à la rethrombose après thrombolyse, à l'infarctus, à la démence d'origine ischémique, aux maladies artérielles périphériques, à l'hémodialyse, aux fibrillations auriculaires ou encore lors de l'utilisation de prothèses vasculaires, de pontages aorto coronariens, ou encore lors de radiothérapie pour en réduire les effets secondaires.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention servent à la préparation d'un médicament destiné au traitement des pathologies ci-dessus mentionnées et permettent le traitement de ces pathologies.

Dans les compositions pharmaceutiques selon l'invention, l'hydrogénosulfate de clopidogrel et l'acide acétylsalicylique sont présents dans un rapport molaire hydrogénosulfate de clopidogrel/acide acétylsalicylique compris en 2,5 et 11,5 de préférence entre 5 et 9.

- 5 On administre chez l'homme de 1 à 500 mg par jour d'hydrogénosulfate de clopidogrel et de 1 à 500 mg par jour d'acide acétylsalicylique, les doses étant exprimées en quantité équivalente de clopidogrel sous forme libre.

On administre de préférence 97,875 mg d'hydrogénosulfate de clopidogrel et 75 à 325 mg d'acide acétylsalicylique.

- 10 On préfère particulièrement les compositions contenant 97,875 mg d'hydrogénosulfate de clopidogrel et 75 mg d'acide acétylsalicylique.

On préfère également les compositions contenant 97,875 mg d'hydrogénosulfate de clopidogrel et 375 mg d'acide acétylsalicylique.

EXAMPLE 1

- 15 **Comprimé contenant 75 mg de clopidogrel base et 75 mg d'acide acétylsalicylique**

Exemple : procédé de granulation par compactage

Formule unitaire

Constituants	Quantité en mg
Clopidogrel hydrogénosulfate (correspondant à 75 mg de base)	97,875
Acide acétylsalicylique	75
Amidon de maïs prégelatinisé	30
Silice colloïdale anhydre	2
Lactose β anhydre	324,625
Cellulose microcristalline (90 µm)	30
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée	30
Huile de ricin hydrogénée	10,5
Total	600

- 20 a) 97,875 g de clopidogrel hydrogénosulfate sont mélangés avec 2 g de silice colloïdale anhydre
- b) 30 g d'amidon de maïs prégelatinisé et 74,6 g de lactose anhydre sont ajoutés à a) et mélangés
- c) Le mélange b) est calibré puis mélangé à nouveau
- 25 d) Le mélange est compacté puis calibré sur 1,000 mm d'ouverture de maille
- e) 75 g d'acide acétylsalicylique, 250 g de lactose anhydre, 30 g de cellulose

microcristalline, et 30 g d'hydroxypropylcellulose faiblement substituée sont mélangés au grain calibré

- f) 10,5 g d'huile de ricin hydrogénée sont ajoutés avant mélange final
- g) Le mélange final est comprimé à la masse unitaire théorique de 600 mg
- 5 • Le lactose β anhydre peut être remplacé à quantité équivalente par du mannitol.

EXEMPLE 2

Comprimé contenant 75 mg de clopidogrel base et 200 mg d'acide acétylsalicylique

Exemple : procédé de granulation par compactage

10 Formule unitaire

Constituants	Quantité en mg
Clopidogrel hydrogénosulfate (correspondant à 75 mg de base)	97,875
Acide acétylsalicylique	200
Amidon de maïs prégelatinisé	30
Silice colloïdale anhydre	2
Lactose β anhydre	199,625
Cellulose microcristalline (90 µm)	30
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée	30
Huile de ricin hydrogénée	10,5
Total	600

a) 97,875 g de clopidogrel hydrogénosulfate sont mélangés avec 2 g de silice colloïdale anhydre

b) 30 g d'amidon de maïs prégelatinisé et 74,6 g de lactose anhydre sont ajoutés à a)

15 et mélangés

c) Le mélange b) est calibré puis mélangé à nouveau

d) Le mélange est compacté puis calibré sur 1,000 mm d'ouverture de maille

e) 200 g d'acide acétylsalicylique, 125 g de lactose anhydre, 30 g de cellulose microcristalline, et 30 g d'hydroxypropylcellulose faiblement substituée sont

20 mélangés au grain calibré

f) 10,5 g d'huile de ricin hydrogénée sont ajoutés avant mélange final

g) Le mélange final est comprimé à la masse unitaire théorique de 600 mg

- Le lactose β anhydre peut être remplacé à quantité équivalente par du mannitol.

EXEMPLE 3

25 **Comprimé contenant 75 mg de clopidogrel base et 325 mg d'acide acétylsalicylique**

Exemple : procédé de granulation par compactage

Formule unitaire

Constituants	Quantité en mg
Clopidogrel hydrogénosulfate (correspondant à 75 mg de base)	97,875
Acide acétylsalicylique	325
Amidon de maïs prégelatinisé	30
Silice colloïdale anhydre	2
Lactose β anhydre	74,625
Cellulose microcristalline (90 µm)	30
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée	30
Huile de ricin hydrogénée	10,5
Total	600

- a) 97,875 g de clopidogrel hydrogénosulfate sont mélangés avec 2 g de silice colloïdale anhydre
- 5 b) 30 g d'amidon de maïs prégelatinisé et 74,6 g de lactose anhydre sont ajoutés à a) et mélangés
- c) Le mélange b) est calibré puis mélangé à nouveau
- d) Le mélange est compacté puis calibré sur 1,000 mm d'ouverture de maille
- e) 325 g d'acide acétylsalicylique, 30 g de cellulose microcristalline et 30 g
- 10 d'hydroxypropylcellulose faiblement substituée sont mélangés au grain calibré
- f) 10,5 g d'huile de ricin hydrogénée sont ajoutés avant mélange final
- g) Le mélange final est comprimé à la masse unitaire théorique de 600 mg
- Le lactose β anhydre peut être remplacé à quantité équivalente par du mannitol.

EXEMPLE 4

- 15 Comprimé contenant 75 mg de clopidogrel base et 75 mg d'acide acétylsalicylique

Exemple : procédé par compression directe

Formule unitaire

Constituants	Quantité en mg
Clopidogrel hydrogénosulfate (correspondant à 75 mg de base)	97,875
Acide acétylsalicylique	75
Amidon de maïs	30
Silice colloïdale anhydre	2
Mannitol 300 DC	324,625
Cellulose microcristalline (90 µm)	60

Constituants	Quantité en mg
Huile de ricin hydrogénée	10,5
Total	600

- a) 97,875 g de clopidogrel hydrogénosulfate sont mélangés avec 2 g de silice colloïdale anhydre
- b) 75 g d'acide acétylsalicylique, 30 g d'amidon de maïs, 324,6 g de mannitol et 60 g de cellulose microcristalline sont ajoutés à a) et mélangés
- c) Le mélange b) est calibré puis mélangé à nouveau
- d) 10,5 g d'huile de ricin hydrogénée sont ajoutés à c) avant le mélange final
- e) Le mélange final est comprimé à la masse unitaire théorique de 600 mg
- Le mannitol peut être remplacé à quantité équivalente par du lactose β anhydre.

10 EXEMPLE 5

Comprimé contenant 75 mg de clopidogrel base et 325 mg d'acide acétylsalicylique

Exemple : procédé par compression directe

Formule unitaire

Constituants	Quantité en mg
Clopidogrel hydrogénosulfate (correspondant à 75 mg de base)	97,875
Acide acétylsalicylique	325
Amidon de maïs	30
Silice colloïdale anhydre	2
Mannitol 300 DC	124,625
Cellulose microcristalline (90 µm)	60
Huile de ricin hydrogénée	10,5
Total	650

15

- a) 97,875 g de clopidogrel hydrogénosulfate sont mélangés avec 2 g de silice colloïdale anhydre
- b) 325 g d'acide acétylsalicylique, 30 g d'amidon de maïs, 124,6 g de mannitol et 60 g de cellulose microcristalline sont ajoutés à a) et mélangés
- c) Le mélange b) est calibré puis mélangé à nouveau
- d) 10,5 g d'huile de ricin hydrogénée sont ajoutés à c) avant le mélange final
- e) Le mélange final est comprimé à la masse unitaire théorique de 650 mg
- Le mannitol peut être remplacé à quantité équivalente par du lactose β anhydre.

EXEMPLE 6**Gélule contenant 75 mg de clopidogrel base et 75 mg d'acide acétylsalicylique**

Exemple : procédé par simple mélange

Formule unitaire

Constituants	Quantité en mg
Clopidogrel hydrogénosulfate (correspondant à 75 mg de base)	97,875
Acide acétylsalicylique	75
Amidon de maïs prégelatinisé	50
Silice colloïdale anhydre	2,5
Mannitol 300 DC	265,875
Huile de ricin hydrogénée	8,75
Total	500

5

- a) 97,875 g de clopidogrel hydrogénosulfate sont mélangés avec 2,5 g de silice colloïdale anhydre
- b) 75 g d'acide acétylsalicylique, 50 g d'amidon de maïs prégelatinisé, 265,9 g de mannitol sont ajoutés à a) et mélangés
- 10 c) Le mélange b) est calibré puis mélangé à nouveau
- d) 8,75 g d'huile de ricin hydrogénée sont ajoutés à c) avant le mélange final
- e) Le mélange final est réparti en gélules à la masse unitaire théorique de 500 mg
 - Le mannitol peut être remplacé à quantité équivalente par du lactose β anhydre.

EXEMPLE 7**Gélule contenant 75 mg de clopidogrel base et 325 mg d'acide acétylsalicylique**

Exemple : procédé par simple mélange

Formule unitaire

Constituants	Quantité en mg
Clopidogrel hydrogénosulfate (correspondant à 75 mg de base)	97,875
Acide acétylsalicylique	325
Amidon de maïs prégelatinisé	50
Silice colloïdale anhydre	2,5
Mannitol 300 DC	15,875
Huile de ricin hydrogénée	8,75
Total	500

- a) 97,875 g de clopidogrel hydrogénosulfate sont mélangés avec 2,5 g de silice

- colloïdale anhydre
- b) 325 g d'acide acétylsalicylique, 50 g d'amidon de maïs prégalatinisé, 15,9 g de mannitol sont ajoutés à a) et mélangés
- c) Le mélange b) est calibré puis mélangé à nouveau
- 5 d) 8,75 g d'huile de ricin hydrogénée sont ajoutés à c) avant le mélange final
- e) Le mélange final est réparti en gélules à la masse unitaire théorique de 500 mg
- Le mannitol peut être remplacé à quantité équivalente par du lactose β anhydre.

EXEMPLE 8**Sachet contenant 75 mg de clopidogrel base et 75 mg d'acide acétylsalicylique**

- 10 Exemple : procédé par simple mélange

Formule unitaire

Constituants	Quantité en mg
Clopidogrel hydrogénosulfate (correspondant à 75 mg de base)	97,875
Acide acétylsalicylique	75
Silice colloïdale anhydre	2,5
Mannitol 300 DC	824,625
Total	1000

- a) 97,875 g de clopidogrel hydrogénosulfate sont mélangés avec 2,5 g de silice colloïdale anhydre
- 15 b) 75 g d'acide acétylsalicylique et 824,6 g de mannitol sont ajoutés à a) et mélangés.
- c) Le mélange b) est calibré puis mélangé à nouveau
- d) Le mélange est réparti en sachets à la masse théorique de 1 g
- Un arôme pulvérulent peut être ajouté au mélange

EXEMPLE 9

- 20 **Sachet contenant 75 mg de clopidogrel base et 325 mg d'acide acétylsalicylique**

Exemple : procédé par simple mélange

Formule unitaire

Constituants	Quantité en mg
Clopidogrel hydrogénosulfate (correspondant à 75 mg de base)	97,875
Acide acétylsalicylique	325
Silice colloïdale anhydre	2,5
Mannitol	574,625
Total	1000

- a) 97,875 g de clopidogrel hydrogénosulfate sont mélangés avec 2,5 g de silice colloïdale anhydre
- b) 325 g d'acide acétylsalicylique et 574,6 g de mannitol sont ajoutés à a) et mélangés.
- c) Le mélange b) est calibré puis mélangé à nouveau
- 5 d) le mélange est réparti en sachets à la masse théorique de 1 g
 • Un arôme pulvérulent peut être ajouté au mélange

EXAMPLE 10**Comprimé contenant 75 mg de clopidogrel base et 75 mg d'acide acétylsalicylique**

Exemple : procédé de granulation « hot melt »

10 Formule unitaire

Constituants	Quantité en mg
Clopidogrel hydrogénosulfate (correspondant à 75 mg de base)	97,875
Acide acétylsalicylique	75
Macrogol 6000	97,5
Amidon de maïs	32,5
Silice colloïdale anhydre	2
Mannitol	273,625
Cellulose microcristalline (50 µm)	65
Huile de ricin hydrogénée	6,5
Total	650

- a) 97,875 g de clopidogrel hydrogénosulfate, 97,5 g de macrogol 6000, 32,5 g d'amidon de maïs et 273,6 g de mannitol sont mélangés après calibrage.

- b) La température du mélange est portée à 65°C, en cuve thermostatée, sous agitation

15 lente

- c) Le mélange est granulé sous agitation rapide, refroidi jusqu'à température ambiante puis calibré

- d) 75 g d'acide acétylsalicylique, 2 g de silice colloïdale anhydre, 65 g de cellulose microcristalline sont ajoutés au grain calibré et mélangés

20 e) 6,5 g d'huile de ricin hydrogénée sont ajoutés à d) avant mélange final

- f) Le mélange final est comprimé à la masse unitaire théorique de 650 mg

EXAMPLE 11**Comprimé contenant 75 mg de clopidogrel base et 325 mg d'acide acétylsalicylique**

Exemple : procédé de granulation « hot melt »

Formule unitaire

Constituants	Quantité en mg
Clopidogrel hydrogénosulfate (correspondant à 75 mg de base)	97,875
Acide acétylsalicylique	325
Magrogol 6000	97,5
Amidon de maïs	32,5
Silice colloïdale anhydre	2
Mannitol	23,625
Cellulose microcristalline (50 µm)	65
Huile de ricin hydrogénée	6,5
Total	650

a) 97,875 g de clopidogrel hydrogénosulfate, 97,5 g de macrogol 6000, 32,5 g d'amidon de maïs et 23,6 g de mannitol sont mélangés après calibrage.

- 5 b) La température du mélange est portée à 65°C, en cuve thermostatée, sous agitation lente
- c) Le mélange est granulé sous agitation rapide, refroidi jusqu'à température ambiante puis calibré
- d) 325 g d'acide acétylsalicylique, 2 g de silice colloïdale anhydre, 65 g de cellulose
- 10 microcristalline sont ajoutés au grain calibré et mélangés
- e) 6,5 g d'huile de ricin hydrogénée sont ajoutés à d) avant mélange final
- f) Le mélange final est comprimé à la masse unitaire théorique de 650 mg

EXEMPLE 12

Comprimés contenant 75 mg de clopidogrel base et 75 mg d'acide acétylsalicylique

- 15 Exemple : procédé par compression directe

Formule unitaire

Constituants	Quantité en mg
Clopidogrel Forme 2 (correspondant à 75 mg de base)	97,875
Acide acétylsalicylique	75,00
Emdex®	136,605
Huile de ricin hydrogénée	5,520
Total	315

EXEMPLE 13

Constituants	Quantité en mg
Clopidogrel Forme 2 (correspondant à 75 mg de base)	97,875
Acide acétylsalicylique	75,00
Cellactose 80	121,875
Huile de ricin hydrogénée	5,25
Total	300

Mode opératoire pour les EXEMPLES 12 et 13

Le mélange est fait au mini-rhön pendant 10 minutes entre les principes actifs et les

5 diluants.

On ajoute du lubrifiant (Huile de ricin hydrogénée) puis on mélange au mini-rhön pendant 5 minutes.

EXEMPLE 14

Comprimés contenant 75 mg de clopidogrel base et 75 mg d'acide acétylsalicylique

10 Exemple : procédé par compression directe

Formule unitaire

Constituants	Quantité en mg
Clopidogrel Forme 2 (correspondant à 75 mg de base)	97,875
Acide acétylsalicylique	75,00
Emdex®	10,00
Avicel PH 112	21,125
Pearlitol SD 200	24,00
Silice colloïdale anhydre	2,00
Huile de ricin hydrogénée	4,20
Total	240

Mode opératoire :

On mélange au mini-rhön pendant 10 minutes les principes actifs avec les diluants.

15 On ajoute de la silice colloïdale anhydre au mélange précédent puis on tamise au travers d'une grille de 0,315 mm d'ouverture de maille.

On mélange au mini-rhön pendant 5 minutes.

On ajoute du lubrifiant (Huile de ricin hydrogénée) et on mélange au mini-rhön pendant 5 minutes.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique se présentant sous forme galénique unitaire administrable par voie orale et contenant une association de principes actifs d'hydrogénosulfate de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique.
5
2. Composition pharmaceutique contenant une association de principes actifs selon la revendication 1 en association avec un excipient pharmaceutique.
- 10 3. Composition pharmaceutique contenant une association de principes actifs selon la revendication 1 ou 2 caractérisée en ce que l'hydrogénosulfate de clopidogrel est utilisé sous forme polymorphique 1.
- 15 4. Composition pharmaceutique contenant une association de principes actifs selon la revendication 1 ou 2 caractérisée en ce que l'hydrogénosulfate de clopidogrel est utilisé sous forme polymorphique 2.
5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 ou 4 sous forme de comprimé.
20
6. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 ou 4 sous forme de gélule.
7. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 ou 4 sous forme de sachet dose.
25
8. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que l'hydrogénosulfate de clopidogrel et l'acide acétylsalicylique sont présents dans un rapport molaire hydrogénosulfate clopidogrel/acide acétylsalicylique compris entre 2,5 et 11,5.
30
9. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que l'hydrogénosulfate de clopidogrel et l'acide acétylsalicylique sont présents dans un rapport molaire hydrogénosulfate clopidogrel/acide acétylsalicylique compris entre 5 et 9.
35

10. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que l'hydrogénosulfate de clopidogrel et l'acide acétylsalicylique sont présents à raison de 97,875 mg d'hydrogénosulfate de clopidogrel et de 75 mg d'acide acétylsalicylique.

5

11. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que l'hydrogénosulfate de clopidogrel et l'acide acétylsalicylique sont présents à raison de 97,875 mg d'hydrogénosulfate de clopidogrel et de 375 mg d'acide acétylsalicylique.

10

12. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour le traitement d'une pathologie induite par l'agrégation plaquetttaire incluant l'angor stable ou instable, les troubles du système cardio-vasculaire et cérébrovasculaire comme les troubles thromboemboliques associés à l'athérosclérose et au diabète tels l'angine instable, l'attaque cérébrale, la resténose après angioplastie, l'endartérectomie ou pose de prothèses endovasculaires métalliques ou les troubles thromboemboliques associés à la rethrombose après thrombolyse, à l'infarctus, à la démence d'origine ischémique, aux maladies artérielles périphériques, à l'hémodialyse, aux fibrillations auriculaires ou encore lors de l'utilisation de prothèses vasculaires, de pontages aorto coronariens, ou encore lors de radiothérapie pour en réduire les effets secondaires.

15

13. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications précédentes pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'une pathologie induite par l'agrégation plaquetttaire.

20

14. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications précédentes pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'une pathologie induite par l'agrégation plaquetttaire incluant l'angor stable ou instable, les troubles du système cardio-vasculaire et cérébro-vasculaire comme les troubles thromboemboliques associés à l'athérosclérose et au diabète tels l'angine instable, l'attaque cérébrale, la resténose après angioplastie, l'endartérectomie ou pose de prothèses endovasculaires métalliques ou les trouble thromboemboliques associés à la rethrombose après thrombolyse, à l'infarctus, à la démence d'origine ischémique, aux maladies artérielles périphériques, à l'hémodialyse, aux fibrillations auriculaires ou encore lors de l'utilisation de prothèses vasculaires, de pontages aorto coronariens, ou encore lors de radiothérapie pour en réduire les effets secondaires.

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 00/01086

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K31/616 A61P9/00 A61P9/10 // (A61K31/616, 31:4365)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BIOSIS, EPO-Internal, EMBASE, SCISEARCH, MEDLINE, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WANG XIANGDONG ET AL: "The effectiveness of the combination of Plavix and aspirin versus Ticlid and aspirin after coronary stent implantation." <i>JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY</i>, vol. 33, no. 2 SUPPL. A, February 1999 (1999-02), pages 13A-14A, XP000933424 48th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology; New Orleans, Louisiana, USA; March 7-10, 1999 ISSN: 0735-1097 the whole document</p> <p>----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-14

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

^a Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

2 August 2000

10/08/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bonzano, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 00/01086

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 97 29753 A (SANOFI SA ;BERNAT ANDRE (FR); HERBERT JEAN MARC (FR); SAVI PIERRE) 21 August 1997 (1997-08-21) page 1, line 1 - line 6 page 3, line 24 - line 29 page 4, line 6 - line 7 ----	1-14
Y	HERBERT J M ET AL: "Clopidogrel hydrogensulfate, SR-25990C: Platelet antiaggregatory." DRUGS OF THE FUTURE, vol. 18, no. 2, 1993, pages 107-112, XP000933409 ISSN: 0377-8282 abstract figure 4 ----	1-14
Y	US 5 576 328 A (HERBERT JEAN-MARC ET AL) 19 November 1996 (1996-11-19) column 2, line 1 - line 20 ----	1-14
P,X	JAHUAR: "effectiveness..." AM. J. OF CARDIOLOGY, vol. 84, no. 6, September 1999 (1999-09), pages 726-728, XP000933484 page 727, column 2, paragraph 3 page 726, column 1, paragraph 1 -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No

PCT/FR 00/01086

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9729753	A 21-08-1997	FR 2744918	A	22-08-1997
		AU 715655	B	10-02-2000
		AU 1884497	A	02-09-1997
		BR 9707556	A	27-07-1999
		CA 2246289	A	21-08-1997
		CN 1211922	A	24-03-1999
		CZ 9802499	A	11-11-1998
		EP 0881901	A	09-12-1998
		HU 9901144	A	28-09-1999
		JP 11510818	T	21-09-1999
		NO 983812	A	09-10-1998
		PL 327923	A	04-01-1999
		SK 110598	A	11-01-1999
		US 5989578	A	23-11-1999
-----	-----	-----	-----	-----
US 5576328	A 19-11-1996	NONE		-----
-----	-----	-----	-----	-----

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De .. de Internationale No
PCT/FR 00/01086

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 A61K31/616 A61P9/00 A61P9/10 // (A61K31/616, 31:4365)		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) BIOSIS, EPO-Internal, EMBASE, SCISEARCH, MEDLINE, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>WANG XIANGDONG ET AL: "The effectiveness of the combination of Plavix and aspirin versus Ticlid and aspirin after coronary stent implantation." JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, vol. 33, no. 2 SUPPL. A, février 1999 (1999-02), pages 13A-14A, XP000933424 48th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology; New Orleans, Louisiana, USA; March 7-10, 1999 ISSN: 0735-1097 1e document en entier --- -/-</p>	1-14
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe
<p>° Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 2 août 2000		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 10/08/2000
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Bonzano, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De. de Internationale No

PCT/FR 00/01086

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 97 29753 A (SANOFI SA ;BERNAT ANDRE (FR); HERBERT JEAN MARC (FR); SAVI PIERRE) 21 août 1997 (1997-08-21) page 1, ligne 1 - ligne 6 page 3, ligne 24 - ligne 29 page 4, ligne 6 - ligne 7 ---	1-14
Y	HERBERT J M ET AL: "Clopidogrel hydrogensulfate, SR-25990C: Platelet antiaggregatory." DRUGS OF THE FUTURE, vol. 18, no. 2, 1993, pages 107-112, XP000933409 ISSN: 0377-8282 abrégé figure 4 ---	1-14
Y	US 5 576 328 A (HERBERT JEAN-MARC ET AL) 19 novembre 1996 (1996-11-19) colonne 2, ligne 1 - ligne 20 ---	1-14
P,X	JAHUAR: "effectiveness..." AM. J. OF CARDIOLOGY, vol. 84, no. 6, septembre 1999 (1999-09), pages 726-728, XP000933484 page 727, colonne 2, alinéa 3 page 726, colonne 1, alinéa 1 -----	1-14

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De. de Internationale No

PCT/FR 00/01086

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 9729753	A 21-08-1997	FR AU AU BR CA CN CZ EP HU JP NO PL SK US	2744918 A 715655 B 1884497 A 9707556 A 2246289 A 1211922 A 9802499 A 0881901 A 9901144 A 11510818 T 983812 A 327923 A 110598 A 5989578 A	22-08-1997 10-02-2000 02-09-1997 27-07-1999 21-08-1997 24-03-1999 11-11-1998 09-12-1998 28-09-1999 21-09-1999 09-10-1998 04-01-1999 11-01-1999 23-11-1999
US 5576328	A 19-11-1996	AUCUN		